

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N° 893

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame NGUYEN-VAN-AI

Diplômée de l'École de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris

Née le 23 novembre 1919, à Hadong (Nord-Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES ECHECS

DU

TRAITEMENT DE LA MENINGITE TUBERCULEUSE
PAR LA STREPTOMYCINE

A PROPOS

DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1952

Nom du Candidat : **NGUYEN-VAN-AI (Madame).**

Prénom :

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

NGUYEN-VAN-AI (Madame). —

Les échecs du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. A propos de deux observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

NGUYEN-VAN-AI (Madame). —

Les échecs du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. A propos de deux observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

NGUYEN-VAN-AI (Madame) —

Les échecs du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. A propos de deux observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

NGUYEN-VAN-AI (Madame). —

Les échecs du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. A propos de deux observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame NGUYEN-VAN-AI

Diplômée de l'École de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris

Née le 23 novembre 1919, à Hadong (Nord-Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES ECHECS

DU

TRAITEMENT DE LA MENINGITE TUBERCULEUSE

PAR LA STREPTOMYCINE

A PROPOS

DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	GASTINEL (P.)	
Biologie médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)	
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
	Saint-Antoine	CADENAT (F.)
	Salpêtrière	MONDOR (H.)
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO	
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	Bichat	LAROCHE (G.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)	
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)	
Histologie	CHAMPY (C.)	
Génétique	LAMY (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie . . .	CORDIER (J.-C.)	Pathologie chirurgicale .	HUGUIER (J.)
	Pr. s. ch.		LAURENCE (G.)
	DEBEYRE (J.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique .	DELMAS (A.)		OLIVIER (Cl.)
	Mlle GAUTHIER-		PADOVANI (P.)
	VILLARS (P.)		POILLEUX (M.)
Bactériologie .	Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale .	ROUX (M.)
	BUSSER (F.)		RUDLER (J.-C.)
	FASQUELLE (R.)		VERNE (J.-M.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)		
	BOURLIERE (F.)		MERKLEN (P.)
	ETTORI (J.)	Pathologie médicale . . .	BERNARD (J.)
Chimie médicale.	Pr. s. ch.		BOUIDIN (G.)
	JAYLE (M.-F.)		CASTAIGNE (P.)
	Pr. s. ch.		CONTE (M.)
Dermato- syphiligraphie .	SCHAPIRA (G.)		DECOURT (J.)
	DEGOS (R.)		DOMART (A.)
	BULLIARD (H.)		DREYFUS (G.)
Histologie . . .	Pr. s. ch.		FAUVERT (R.)
	COIJARD (R.)		HAMBURGER (J.)
	DESCLAUX (P.)		KOURILSKY (R.)
Hydrologie . . .	DEBRAY (C.)		MAURIC (G.)
	BOYER (J.)		MILLIEZ (P.)
	DEPARIS (M.)		PERRAULT (M.)
Médecine légale .	DEROBERT (L.)		RAMBERT (P.)
	GAULTIER (J.)		THIEFFRY (St.)
	N...	Pédiatrie	TURIAF (J.)
Neurochirurgie .	SEZE (S. DE)		LAPLANE (R.)
	GRASSET (J.)		MARIE (J.)
	LEPAGE (F.)	Pharmacologie .	LEVY (Mlle J.)
Obstétrique . . .	MAYER (M.)		Pr. s. ch.
	MERGER (R.)		CHEYMOL (J.-H.)
	RAVINA (J.)	Physiologie . . .	BARGETON (D.)
Ophtalmologie .	VARANGOT (J.)		PARROT (J.-L.)
	OFFRET (G.)		DOGNON (A.)
	DESVIGNES (P.)	Physique médicale . . .	Pr. s. ch.
Oto-rhino- laryngologie .	HALPHEN (E.)		DJOURNO (A.)
	Pr. s. ch.		GOUGEROT (L.)
	MADURO (R.)	Psychiatrie . . .	BARUK (H.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.)		Psychiatrie infantile . . .
Parasitologie coloniale ff . .	CHABAUD		MICHAUX (L.)
Pathologie chirurgicale .	ABOULKER (P.)	Stomatologie . .	CHAPUT (M ^{me} A.)
	BAUMANN (J.)		Thérapeutique .
	GOSSET (J.)		PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
		Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
 RAPPELES A L'EXERCICE
 POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
 LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
 CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.)
	{ MENEGAUX (G.)		{ SOULIE (E.)
	{ PATEL (J.)	Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.)
	{ SICARD (A.)		{ ECALLE (G.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
	{ BROUET (G.)		
	{ CACHERA (R.)	Clinique O.R.L.	
	{ GARCIN (J.)	Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)
	{ HAGUENAU (M.)		
	{ LENEGRE (J.)		

MM.	
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*A l'affection et au dévouement
de laquelle je dois tout.*

A MON MARI

*Qui m'a toujours encouragée et
aidée dans mes études médicales.*

A MON FILS QUOC-ANH

A LA MEMOIRE DE MA FILLE TUYET-ANH

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A MES NEVEUX ET NIECES

A MA MARRAÎNE, HÉLÈNE DONET

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A TOUTES MES AMIES

A MES FILLEULES
VO-THI-NHAN ET LE-PHUONG-TRA

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique de l'Hôtel-Dieu
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui me fait l'honneur de prési-
der cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEPARIS

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré ce travail.
Témoignage respectueux et re-
connaissant.*

A MES ANCIENS PROFESSEURS
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE HANOI

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUARD
Doyen de la Faculté de Médecine de Hanoï

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALLIARD
Ancien Directeur de la Faculté de Médecine de Hanoï
Professeur de la Chaire de Parasitologie
à la Faculté de Médecine de Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR BLONDEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIVOALEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTAGNE

A TOUS MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS
ET A LA FACULTE

INTRODUCTION

« La streptomycine est le moins maniable des antibiotiques », déclarait M. BENHAMOU qui l'un des premiers étudia son emploi.

Cette opinion fut confirmée trois ans plus tard par les conclusions du Congrès International de la Tuberculose tenu à Copenhague en septembre 1950.

Cette réserve faite, qui comporte la nécessité de n'employer ce puissant antibiotique qu'à bon escient et sous surveillance compétente, il s'avère que la streptomycine trouble spécialement le métabolisme protéinique du bacille de Koch et qu'il perturbe également sa capacité d'oxydation des lipides du milieu dans lequel il vit.

Plus une lésion est largement vascularisée, plus le médicament va y affluer, réalisant localement une concentration suffisante pour y exercer son action. D'où son peu d'efficacité sur des lésions anciennes et au contraire son indications sur des lésions granuliques ou nodulaires de formation récente.

En présence de ces données, il est logique d'employer la streptomycine le plus précocement possible dans la méningite tuberculeuse, dès qu'un diagnostic de certitude est porté.

Mais la frontière de l'action de cet antibiotique de choix est limitée par l'apparition qui n'est pas une éventualité exceptionnelle de la streptomycino-résistance, celle-ci étant d'ailleurs moins marquée sur les

malades que dans les souches expérimentées au laboratoire. Mais elle n'en doit pas moins guider les décisions du médecin lorsqu'il a à employer des antibiotiques en présence d'un malade donné (AMSLER).

Mais s'il est un cas dans lequel l'emploi de la streptomycine est légitime, exception faite de cas particuliers relevant des notions ci-dessus résumées, c'est bien la méningite tuberculeuse, en raison de son extrême gravité.

De nombreux cas de méningite tuberculeuse, qui jusqu'à l'avènement de ce produit était considérée comme taxée d'un pronostic fatal, ont été guéris par lui.

Dans un certain nombre de cas au contraire, l'emploi de la streptomycine, selon une technique cependant bien conduite, a échoué. C'est à propos de deux cas semblables observés dans le service de M. le Professeur DEPARIS, que nous nous proposons d'en rechercher les raisons.

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent concernent deux malades suivies à l'hôpital Bicêtre dans le service de M. le Professeur agrégé DEPARIS.

OBSERVATION I

Mlle Jacqueline, vingt et un ans, entrée dans le service le 16 avril 1951.

Le début remonte au 2 avril par de la céphalée, vomissements, raideur de la nuque, somnolence continuelle, température à 39°6.

Le médecin appelé pense à une méningite tuberculeuse et administre d'emblée pénicilline et streptomycine (5 g). L'amélioration est obtenue en quelques jours, mais persistent la céphalée et une légère raideur de la nuque.

Le 11 avril, séro-diagnostic de Widal et cuti, tous deux négatifs.

A partir du 15, une aggravation se manifeste par des troubles psychiques (chants et discours incohérents, température oscillant autour de 38°).

Entrée dans le service le 16 avril, la malade présente une céphalée intense et une raideur de la nuque considérable, une contracture très intense de tout le rachis, somnolence entrecoupée de périodes d'agitation, rétention d'urine.

Pas de paralysie oculaire, mais lenteur à la réponse dans les mouvements de latéralité, d'élévation et d'abaissement du regard. Myosis marqué.

Le 17, examen du fond de l'œil : pas de stade papillaire, pas de tubercules choroidiens.

Ponction lombaire : aspect légèrement teinté du liquide céphalo-rachidien et plusieurs cellules de Nageotte, 103 leucocytes par millimètre cube.

Cytologie : lymphocytose, quelques hématies.

B.K. positif.

Sucre : 0 g 16.

Chlorures : 5 g 15.

Culot urinaire : présence de quelques cellules et cristaux d'urate de Na.

Sang :

Hématies : 3.451.000;

Leucocytes : 6.000;

Polynucléaires neutrophiles : + 3 %.

On est frappé par l'aspect déshydraté et parcheminé de la peau.

Le 18 avril, état d'agitation particulièrement intense avec céphalée très vive.

Le 19, même situation; la malade ne répond plus aux questions posées. La céphalée frontale est très intense. Pouls à 70, bien frappé et régulier. Tachypnée à 19, avec pauses respiratoires de quelques secondes.

Troubles vaso-moteurs, raie méningée nette, raideur totale de la nuque et du rachis dont la moindre tentative de mobilisation est douloureuse et se heurte à l'hostilité légitime de la malade. Hyperesthésie cutanée très nette.

Examen neurologique :

Aucun signe d'atteinte des nerfs crâniens. Réflexe cornéen normal. Pas de photophobie.

Fixité du regard; pupille en mydriase, sans presque aucune réaction à la lumière.

Pas de paralysie des mouvements associés des yeux. Pas de nystagmus. Pas de diplopie ni de strabisme.

Il ne semble pas y avoir d'hémianopsie. Pas de secousses fibrillaires au visage ni aux extrémités.

Réflexes tendineux très diminués.

Babinski absent des deux côtés.

Bruits du cœur normaux, tension artérielle 12-8.

Poumons : rien de notable.

Tube digestif : constipation; langue légèrement saburrale; abdomen sensible, surtout dans la fosse iliaque droite.

Pas de chapelets ganglionnaires perceptibles.

Amaigrissement très important. Cuti +.

Le 20 avril, apparition d'un nystagmus horizontal et parésie des mouvements latéraux des yeux.

Rétention d'urine : 1 litre.

Le 21 avril, la malade est toujours somnolente mais n'a plus mal à la tête, et les contractures de la nuque et de la tête semblent se relâcher.

Léger strabisme.

Le 24 avril, la maladie urine d'elle-même, mais l'agitation reprend. Strabisme, photophobie, respiration irrégulière.

Le 28 avril : hématuries.

Le 1^{er} mai : apparition d'une escarre fessière droite.

L'amaigrissement s'accroît, ainsi que le strabisme.

Situation stationnaire jusqu'au 11 mai, la température oscillant autour de 38°.

Nouvel examen de laboratoire le 11 mai :

Liquide céphalo-rachidien :

Sucre : 0 g 16;

Chlorures : 5 g 15.

La malade meurt le 13 mai.

AUTOPSIE :

Abdomen : semis de petits ganglions mésentériques. Les viscères, par ailleurs, sont macroscopiquement normaux, ainsi que les ovaires et annexes.

Thorax : stase importante aux deux bases, qui sont fortement carminées, mais on ne note aucune surcharge ni perte de substance qui puissent traduire une lésion tuberculeuse.

Cœur d'apparence normale.

Encéphale :

Abondance du L.C.R. à l'ouverture.

Réseaux veineux importants, aspect d'hydrocéphalie avec dilatation des ventricules cérébraux.

Feutrage important de la base, qui englobe la région bulbo-protubérantielle. L'origine des nerfs crâniens n'est pas retrouvée.

Conclusion. — Aspect typique de la méningite tuberculeuse de l'enfant, chez une jeune fille de vingt et un ans.

OBSERVATION II

L... Marie, cinquante-six ans.

Début brutal le 21 février 1951 par point de côté, dyspnée, température à 40°, oscillante.

Ces signes s'atténuent, puis s'aggravent le 7 mars.

La maladie est soignée comme « bacillose pulmonaire », mais un examen des crachats pratiqué le 12 mars ne révèle pas de B. K.

Entrée dans le service le 23 mars, dans un impressionnant état d'asphyxie avec cyanose, dyspnée, température à 40°.

On trouve alors des râles disséminés dans les deux champs pulmonaires. Pas de signes méningés.

Toux, expectoration, déshydratation accentuée.

Radiologie : images miliaires disséminées.

Laboratoire :

B.K. très rares.

Liquide céphalo-rachidien :

Albumine : 3,40;

33 éléments;

B.K. ++.

La malade sort sur sa demande, la température étant redevenue presque normale, le 25 avril.

Le traitement a été, du 23 mars au 9 mai : streptomycine : 1 g, porté dans la suite à 2 g intramusculaire et 25 milligrammes intra-rachidienne.

Elle revient le 22 mai, dans un état de somnolence marqué, qui est survenu brusquement il y a quelques jours et qui se maintient; elle n'en sort que pour répondre mollement aux questions posées.

Facies pâle. Décubitus dorsal. Membres inférieurs en extension.

La respiration est bruyante, de rythme normal, 17 à la minute, assez régulière, avec quelques pauses cependant.

Pouls rapide : 112, régulier.

Température : 39°.

Tension artérielle : 12-7 1/2.

Pas de signes digestifs. La céphalée a diminué d'intensité depuis l'attaque initiale.

Examen le 22 mai :

Amaigrissement et déshydratation importante, peau sèche, tendance à la desquamation. Langue sèche, rôtie.

Syndrome méningé incontestable : raideur de la nuque; signe de Kernig net, signe de Brudzinsk moins net, contractures. La raie méningée est perceptible.

Pas d'hémiplégie.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis; signe de Babinski positif, plus net à droite.

Pas de troubles sphinctériens, ni de convulsions.

Examen de l'œil : pas de paralysies des muscles moteurs. Pas de nystagmus ni d'inégalité pupillaire. Mydriase. Les réflexes pupillaires semblent abolis, mais l'œil a été soumis à l'action de l'atropine pour l'examen du fond de l'œil.

Celui-ci indique : nombreuses hémorragies péripapillaires. Pas d'œdème papillaire.

Ponction lombaire :

46 leucocytes par millimètre cube;

Quelques hématies;

B.K. +.

Reprise du traitement par la streptomycine : 1 g 50 intramusculaire; 0 g 20 intra-rachidienne.

23 mai : facies cyanosé. Hostilité à l'examen, hyperesthésie très vive. Apparition d'incontinence d'urine. Pouls : 110. Pas de troubles respiratoires.

25 mai : la malade est moins somnolente et plus consciente. Température : 37°6. Respiration normale.

Mais apparaissent des vomissements verdâtres, abondants, en « purée de pois ».

Liquide céphalo-rachidien : albumine 3 g 50.

La malade meurt la nuit suivante.

AUTOPSIE.

On est frappé par la persistance d'un pannicule adipeux assez épais.

Aucune lésion du T.D. On note seulement une coudure et une dilatation de la partie initiale du gros intestin, vraisemblablement d'origine mécanique.

Pas de signes inflammatoires.

Organes génitaux normaux ainsi que les annexes.

Foie gros, congestif. Rate et reins normaux, capsules surrénales indurées.

Le cœur est entouré d'un tissu graisseux abondant, mais on note la souplesse remarquable des valvules.

Les poumons adhèrent à la paroi thoracique. Granulations fines, surtout à la paroi supérieure des deux poumons, où elles se rejoignent.

Aspect congestif et hépatisé des lobes supérieurs, avec un certain degré d'œdème à droite.

Encéphale :

Dure-mère épaissie, parcheminée. Pas de lésion caractéristique visible, mais feutrage basillaire, peu épais mais net.

Hypertension du liquide céphalo-rachidien dans la fosse cérébelleuse.

Par contre, une coupe de *Fleshing* montre des ventricules de dimensions normales

Vaisseaux souples

En résumé. — Lésions localisées aux poumons et aux méninges. Contraste entre l'âge de la malade et la grande souplesse valvulaire et vasculaire. Importance de la couche graisseuse péricardique.

CONSIDÉRATIONS SUR L'UTILISATION DE LA STREPTOMYCINE DANS LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

A. — NOTIONS GÉNÉRALES

Le médecin, écrit Roger AMSLER, doit choisir l'antibiotique à employer, en présence d'une tuberculose grave, en se disant qu'il ne doit faire courir au malade le risque d'installation d'une streptomycino-résistance, que si la lésion en cause :

a) réclame par son intensité, sa gravité, son évolution, une vigueur dans l'attaque, une rapidité dans l'arrêt, que la streptomycine sera vraisemblablement seule à pouvoir fournir. C'est précisément le cas de la méningite tuberculeuse;

b) si, manifestement, il est permis d'espérer obtenir un résultat important par la streptomycine, soit qu'elle y suffise à elle toute seule, soit qu'elle rende possible telle technique chirurgicale, par exemple.

Tout ceci aboutit, en somme, à certaines précisions que l'on peut résumer comme suit :

— une primo-infection banale ne justifie pas l'usage de cet antibiotique puissant, d'emblée. D'abord, parce qu'elle n'offre pas un caractère de gravité particulière et parce qu'il peut ultérieurement survenir des accidents tuberculeux contre lesquels le malade demeurera désarmé à cause de sa résistance; par exem-

ple, une adénopathie médiastinale importante réagit mal à la streptomycine, elle paraît plus accessible au P.A.S.;

— une primo-infection à type maladie, avec essaimage nodulaire, au contraire, est une indication formelle de la streptomycine dès le diagnostic posé;

— chez le nourrisson et chez le jeune enfant, les indications de la streptomycine sont beaucoup plus larges, car chez eux une primo-infection, même en apparence modérée, offre de gros risques d'évolution rapide et très grave, dont la méningite tuberculeuse est souvent l'aboutissement fatal.

B. — CONDITIONS CREEES PAR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si la streptomycine trouve plus particulièrement son emploi dans la méningite tuberculeuse, c'est du fait des lésions anatomo-pathologique que celle-ci provoque, et qu'il convient ici de rappeler.

Les lésions qu'on peut considérer comme caractéristiques de la méningite tuberculeuse, à cause de leur importance et de leur fréquence, sont les arachnoïdites spinales.

Dans une récente étude, MM. JAMBON, BERTRAND et SALVAING les rencontrent 31 fois sur 70 cas de méningite tuberculeuse, soit 45 %.

Le mécanisme de leur formation est encore discuté, mais leur constatation aussi fréquente n'en a pas moins une importance pratique certaine, puisque la technique du traitement streptomycinique est fonction de la conception adoptée quant aux rôles respectifs de la tuberculose et de la streptomycine.

La conséquence de l'arachnoïdite spinale est la production de cloisonnements méningés qui gênent de

façon plus ou moins intense la circulation du liquide rachidien. Il en résulte des signes de « blocage » qui se traduisent dans tous les résultats des examens pratiqués en ce cas : clinique, manométrique, biologique, radiologique. La stase peut aller d'un extrême à l'autre, depuis le blocage complet jusqu'à un obstacle mineur qui ne se traduit que par un cliché au lipiodol. Mais toutes ces modalités réunies à tort ou à raison sous le nom d'arachnoïdites, ont pour caractère commun une anomalie de la circulation liquidienne. C'est pourquoi on a subdivisé le terme d'arachnoïdite en sous-groupes : plastique, cloisonnante ou adhésive, selon que les néoformations caséeuses qui épaississent la méninge sont plus ou moins importantes ou adhérentes à la dure-mère, et que selon le cas elles constituent un obstacle plus ou moins important.

C. — ASPECTS CLINIQUES

Les signes révélateurs d'un blocage spinal se présentent sous des formes variables, qui sont calquées sur les signes de « l'arachnoïdite spinale adhésive » décrite par BARRÉ, PAULIAN et TURNESCO.

Les troubles moteurs sont les plus fréquents. Ils consistent en paraplégies ou paraparésies spasmodiques, le plus souvent flasques.

Plus rarement, on peut observer une hémiplégie de type spinal où les troubles objectifs de la sensibilité sont très inconstants et d'intensité très variable.

On a signalé aussi la forme monoplégique (PAULIAN).

La douleur, sous forme d'algies radiculaires, habituellement associées aux troubles moteurs, a été relatée sept fois sur les soixante-dix cas de JAMBON. Ces algies sont parfois isolées.

Les troubles sphinctériens sont variables dans leur intensité et dans leur date d'apparition.

Dans notre observation n° I, ils ont nettement annoncé la phase terminale de la maladie. Mais ils sont souvent précoces et intéressent presque exclusivement le sphincter vésical. Ils sont donc d'un pronostic sévère.

La rétention d'urine est plus fréquente que l'incontinence.

Plus rarement il s'agit du sphincter rectal.

Parmi les manifestations cliniques plus rares, on doit retenir : le zona, le syndrome de Claude BERNARD-HORNER, qui correspondent à une topographie cervicale de l'arachnoïdite.

Les perturbations liquidiennes qui accompagnent le blocage ont été constatées et décrites par SCHMITH, VOLLUM et CAIRUS : une faible pression du liquide lombaire s'écoulant lentement, une tension non modifiée par la compression des jugulaires, une élévation importante du taux de l'albumine.

La pression est d'autant plus faible que le blocage est plus accusé (blocage manométrique).

Les modifications portent aussi sur la couleur du liquide céphalo-rachidien lombaire, qui devient jaune, parfois coagulant en masse, contrastant avec le liquide sous-occipital qui reste clair. Ce signe est très important dans le diagnostic.

Les modifications chimiques du liquide céphalo-rachidien sont plus inconstantes, mais assez fréquentes. L'albuminorachie est alors élevée (30 grammes et davantage). DEBRÉ ne croit pas que la dissociation entre les taux d'albumine lombaire et cisternale puisse être retenue comme une preuve de blocus spinal. D'autres auteurs, comme JAMBON, estiment au contraire qu'une élévation importante du taux d'albumine, même en l'absence de signes cliniques évocateurs, est en

faveur d'un blocage spinal, comme le montre l'encéphalographie gazeuse par voie lombaire. JAMBON, en pareil cas, a constaté une dissociation liquidienne et des anomalies majeures du transit du lipiodol.

On peut en conclure que le passage de l'air ne signifie pas forcément l'intégrité de la circulation du liquide dans les espaces rachidiens.

Dans les observations de JAMBON, on trouve quelques cas de taux d'albumine très élevés.

RADIOLOGIE.

Les clichés obtenus par exploration lipiodolée démontrent le blocage. On emploie généralement en pareil cas le dixolipiodol, parce que fluide.

Les perturbations du transit sont variables mais quasi constantes. Elles vont du simple ralentissement jusqu'à la fragmentation de la bille lipiodolée.

Dans des cas peu nombreux, on a constaté l'arrêt complet du lipiodol, ce qui indique l'existence d'une néoformation dont l'étendue en hauteur est variable. Pour que cet arrêt puisse être considéré comme certain, il faut qu'il persiste lorsque le malade est examiné sous écran en position verticale.

Le diagnostic entre le blocage dû à une arachnoïdite et celui qui relève d'une tumeur intra-rachidienne, est difficile à préciser, l'image étant à peu près identique.

La myélographie n'a été employée que rarement. Pourtant elle permet d'affirmer l'existence d'un blocage quand il existe et elle est sans danger.

FORMES ANATOMO-CLINIQUES.

Dans 90 % des cas, les blocages spinaux surviennent chez des adolescents ou chez des sujets de moins de trente ans. Notre malade de l'observation n° II semble donc une exception.

Les formes anatomo-cliniques sont très diverses, mais on peut avec JAMBON les grouper sous quatre chapitres principaux.

1° *Formes symptomatiques.* — Les trois syndromes ci-dessus décrits ont une valeur certaine et faisant soupçonner un blocage spinal, mais seul l'examen radiologique permet de l'affirmer.

Mais tantôt il n'existe que l'un de ces symptômes, tantôt plusieurs coexistent, tantôt enfin l'arachnoïdite est latente.

2° *Formes évolutives.* — Ce sont sans doute les plus importantes à préciser. Le moment d'apparition est relativement facile à déterminer.

Les blocages apparus d'emblée (avant tout traitement antibiotique) sont estimés comme très rares par les auteurs étrangers. Pourtant, JAMBON les observe huit fois sur trente et un malades, soit dans plus d'un quart des cas.

Les blocages précoces, c'est-à-dire ceux qui apparaissent au cours des deux premiers mois du traitement, sont considérés par contre, et par tous les auteurs, comme fréquents. Ils sont généralement observés alors que les injections intra-rachidiennes de streptomycine sont en cours, ou interrompues depuis peu. Dans deux cas même, JAMBON les relate alors que la streptomycine avait été injectée seulement par voie intramusculaire.

Les blocages *tardifs* sont ceux qui surviennent après le troisième mois, souvent sous forme de rechutes. C'est le cas que Etienne BERNARD et ses élèves ont décrit comme le plus fréquent. Peut-être la différence de ces observations d'auteurs provient-elle de ce que chaque école emploie des doses plus ou moins massives d'antibiotique.

Il est aussi sans doute des blocages qualifiés de *tardifs* parce qu'ils n'ont été que tardivement dépistés.

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas l'évolution des blocages rachidiens s'effectue toujours dans le sens d'une extrême gravité. Ce pronostic sévère est d'ailleurs commun à toutes les arachnoïdites affirmées par le transit lipiodolé.

Cependant, le pronostic n'est fatal que lorsque la moelle sous-jacente est lésée, cas malheureusement fréquents, et dans le cas contraire MARSHALL rapporte quatre cas de guérison par disparition spontanée du blocage.

Au contraire, une évolution rapidement mortelle s'observe dans les blocages apparus d'emblée ou précocement. La paraplégie est alors massive, accompagnée de troubles sphinctériens importants, d'anesthésie globale et d'escarres étendues; cet état aboutit en quelques semaines à la cachexie, comme dans d'autres cas de lésions de la moelle. Il s'agit en somme d'une méningo-myélite.

Tous les aspects intermédiaires entre ces deux cas extrêmes peuvent naturellement se rencontrer.

FORMES ASSOCIÉES.

Le blocage spinal peut être associé à une hydrocéphalie, à une myélite corticale ou centrale, cette dernière plus rare mais plus sévère.

Enfin, on peut considérer des formes *selon la topographie*, précisées par l'examen radiologique, dont les principales sont :

- arachnoïdites diffuses et segmentaires (cervicale isolée, basse, etc.);

- blocages complets et partiels selon que la communication entre le cul-de-sac spinal et la circulation céphalique est conservée ou non : blocages latéraux; arachnoïdite postérieure sont les cas les plus souvent relatés.

MODE D'ACTION DE LA STREPTOMYCINE

La pachyméningite spinale ne tient qu'une place très restreinte dans les ouvrages classiques avant l'ère de la streptomycine.

On trouve bien quelques cas décrits par CHIARI, SCHULTZE, SERGENT, qui considèrent cette pachyméningite caséuse comme secondaire à un foyer d'ostéoarthrose vertébrale, par opposition à la forme primitive, très rare, décrit par CHANTEMESSE et GOUGEROT.

Cependant, dès 1870, LIOUVILLE distingue la tuberculose des méninges spinales, la tuberculose de la moelle et la forme où ces deux localisations sont associées. De nombreux auteurs ont depuis confirmé cette classification.

Mais depuis l'avènement de la streptomycine, l'évolution de la méningite tuberculeuse s'est littéralement transformée. De la forme aiguë habituelle jusqu'alors, elle est devenue souvent chronique, et de ce fait plus accessible à l'observation.

Et très rapidement on a signalé la possibilité de blocages spinaux en cours de traitement.

Ces faits ont été l'occasion d'un rebondissement du problème pathogénique de cette question. Or, ce problème pathogénique gravite autour de la question suivante :

Quelle est la part de la streptomycine et celle de la tuberculose dans la production des blocages ?

Ce problème n'a pas seulement un intérêt théorique, il commande la direction du traitement de la méningite tuberculeuse.

Si la streptomycine est génératrice de blocages, il faut revenir sur la conception actuelle qui consiste à l'introduire directement dans les espaces arachnoïdiens spinaux.

ROLE DE LA STREPTOMYCINE.

Celle-ci, de l'avis unanime, a une action irritante sur les méninges lorsqu'elle est injectée par voie intrarachidienne. Les blocages précoces et tardifs sont plus fréquemment observés que les blocages apparus d'emblée.

Les variations de la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien, que nous avons résumées plus haut, sont à peu près constantes à la suite des injections arachnoïdiennes de streptomycine; elles constituent le signe le plus précoce de l'irritation médicamenteuse des méninges, et cela parfois avant la fin du premier mois du traitement, c'est-à-dire au moment où celui-ci est intense ou peu après son interruption.

S'il est difficile d'affirmer catégoriquement le rapport de cause directe à effet entre ces deux faits, ils plaident nettement en faveur du rôle primordial joué par la streptomycine dans la production de ces blocages.

D'ailleurs, BUNN a constaté six cas de paraplégie survenue dans les heures qui ont suivi une injection intra-rachidienne de 0 g 10 de streptomycine, et l'une d'elles a rétrocedé après l'arrêt du traitement. Par contre, cet accident n'a jamais été observé avec des doses plus faibles, de l'ordre de 0 g 025.

De plus, du point de vue physico-chimique, la streptomycine par injection est hypertonique, et ce n'est pas sa solution dans le sérum qui peut modifier sa

tonicité. Elle produirait une sorte de « dépolissage » de la méninge à vif, qui se traduit par des phénomènes douloureux, fugaces, sciatalgiques, qu'il est courant d'observer à la suite de l'injection intra-rachidienne.

RIVOIRE et COLLEAU, en présence de ces faits, ont employé des solutions isotoniques avec lesquelles ils ont pu poursuivre la thérapeutique locale pendant plusieurs mois sans voir apparaître le moindre blocage.

ROLE DE LA TUBERCULOSE.

Le rôle de la tuberculose est plus facile à préciser que celui des antibiotiques dans la constitution de ces lésions de blocage.

Car ceux-ci apparaissaient aussi avant l'ère de la streptomycine, spontanément, et ceux que maintenant nous constatons d'emblée, avant tout traitement, lui sont également imputables, quelle que soit leur localisation exacte.

Dans cinq des cas de JAMBON, le blocage fut affirmé par le lipiodol-diagnostic avant l'institution du traitement streptomycinique.

On peut affirmer que certains blocages spinaux surviennent indépendamment de la streptomycine, et qu'ils relèvent intégralement de la tuberculose méningée.

D'autre part, on assiste parfois à une involution des signes cliniques de blocage par l'instauration ou la continuation du traitement streptomycinique, tels sont quatre cas relevés par MARSHALL.

Si cette amélioration s'observe surtout sur le plan clinique, elle n'en existe pas moins, et il est très probable qu'elle correspond à une amélioration anatomique qui d'ailleurs a été radiologiquement constatée une fois par JAMBON.

D'autre part, on a pratiqué le traitement streptomycinique avec la même technique et les mêmes doses

chez des malades atteints de syndromes méningés *non* tuberculeux, et dans ce cas le blocage ne s'est pas produit.

Certes ces observations isolées n'ont qu'une valeur relative, mais elles sont confirmée par ce fait qu'on a vu des blocages se produire au cours de méningites tuberculeuses dans lesquels la streptomycine fut employée par voie générale seule.

Si la streptomycine avait dans la formation du blocage un rôle essentiel, celui-ci devrait avoir son intensité maxima au siège habituel des injections, dans la région lombaire entre autres, comme cela s'observe pour d'autres antibiotiques. Or il n'en est rien.

La coexistence fréquente d'un blocage spinal et d'une hydrocéphalie est un autre élément en faveur du rôle de la tuberculose, car la nature tuberculeuse de l'arachnoïdite de la base, génératrice d'hydrocéphalie, est affirmée par l'examen histologique et par la présence constante de bacilles de Koch.

DUBOIS, MINET et d'autres ont constaté à l'autopsie des lésions spécifiques tuberculeuses de leptoméningite, avec présence de follicules tuberculeux, sur la majorité des malades morts de méningite tuberculeuse. Et l'examen microscopique de ces cas montre des lésions typiquement tuberculeuses, telles que des infiltrats cellulaires, des nodules épithélioïdes, des follicules avec cellules géantes, prédominant sur la pie-mère.

Pour toutes ces raisons, si le rôle de la streptomycine s'associe à celui de la tuberculose dans certains blocages apparus tardivement, le rôle de cette dernière semble bien fondamental.

Car la différence entre la tuberculose des méninges et les autres formes de la tuberculose est dans la voie qui s'offre aux bacilles de Koch pour atteindre et coloniser la méninge spinale. Dans un mal de Pott ou dans une myélite centrale, il n'y a pas de lésions caséeu-

ses à la base du cerveau. Dans la méningite tuberculeuse, au contraire, la caséose basillaire, et par conséquence habituelle l'hydrocéphalie, est au contraire constante. Donc la voie liquidienne est la plus fréquente.

D'autres faits sont évidents :

L'arachnoïdite spinale secondaire à la méningite basillaire est de beaucoup plus fréquente que l'arachnoïdite au contact d'une carie vertébrale ou d'une tuberculose primitive de la moelle, et la lésion spinale se présente toujours sous la forme d'un feutrage caséeux.

Si bien qu'on peut actuellement distinguer deux types de blocages spinaux au cours de la méningite tuberculeuse :

1° Les blocages dus indiscutablement à une arachnoïdite tuberculeuse, qui surviennent d'emblée avant tout traitement.

Chez ces malades, le traitement antibiotique, en prolongeant l'existence des malades, favorise indirectement l'installation anatomique ou l'extériorisation clinique plus ou moins tardive d'une arachnoïdite spinale tuberculeuse. Mais ce n'est logiquement pas une raison pour attribuer à la streptomycine la responsabilité directe de cette évolution.

2° Le rôle exact de la streptomycine doit être discuté dans la majorité des blocages survenus plus ou moins longtemps après l'institution du traitement.

Il est probable que, par sa toxicité et par son degré cryoscopique, elle divise les espaces méningés dans lesquels elle est introduite, et cela d'autant plus que la concentration est plus forte et les injections plus longtemps prolongées.

Mais elle n'est pas seule en cause, car les lésions bénignes d'irritation qu'elle peut déclencher n'évolue-

raient vraisemblablement pas jusqu'à une arachnoïdite en l'absence de l'infection tuberculeuse.

Qu'on la considère comme un point d'appel ou comme un facteur aggravant, ce qui reste difficile à préciser, l'arachnoïdite qui en résulte n'en est pas moins une lésion de structure toujours tuberculeuse.

CONDUITE DU TRAITEMENT

La présence d'arachnoïdites spinales cloisonnantes au cours de la méningite tuberculeuse, influence le traitement streptomycinique : elle impose avant tout la poursuite des injections liquidiennes.

R. LIÈGE donne les techniques suivantes pour l'emploi de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse :

1° En goutte à goutte intraveineux. C'est le procédé qui donne les concentrations sanguines les plus fortes.

2° En injections intramusculaires, procédé le plus courant. On utilise des solutions concentrées (100.000 unités dans 10 cm³ de sérum physiologique), et l'on répète les injections toutes les trois ou quatre heures afin d'obtenir des concentrations sanguines durables.

3° En injections rachidiennes. C'est la méthode qui s'impose en cas d'arachnoïdite confirmée. La posologie n'est pas encore rigoureusement établie. Des quantités de l'ordre de 100.000 unités dans 10 cm³ de sérum physiologique ont été employées pendant plusieurs jours sans accidents, et dans nos deux observations il a été prolongé pendant plusieurs semaines, à doses variables selon l'évolution, le choix de ces doses étant affaire de sens clinique pour chaque cas considéré.

Le médicament doit être injecté au-dessus de l'obstacle, pour éviter la production sous-jacente d'un vase

clos. Par exemple dans la grande citerne cérébelleuse par voie sous-occipitale, ou dans les ventricules latéraux après trépano-ponction frontale ou occipitale.

Une élévation notable du taux d'albumine lombaire indique la continuation du traitement en amont.

C'est dire que chaque cas qui se présente a ses indications propres.

Nous avons pu suivre l'évolution de deux cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine, qui tous les deux se sont terminés par la mort.

Dans le premier cas, la mort est survenue bien que la malade ait été convenablement traitée.

Dans le second, après une amélioration passagère, le traitement avait été abandonné, puis repris.

Ces échecs montrent que nous sommes encore loin de maîtriser la méningite tuberculeuse, mais ils ne minimisent point l'intérêt incontestable du traitement streptomycinique qui a obtenu un certain nombre de guérisons jusqu'alors considérées comme impossibles.

Des recherches faites à la suite de ces deux observations et de séries de cas comparables publiées par d'autres auteurs, on peut retirer quelques données générales : il ne faut pas méconnaître la fréquence de l'arachnoïdite spinale au cours de la tuberculose méningée.

Depuis la streptomycine, de nombreux auteurs ont attribué à ce produit la responsabilité de ces lésions.

Cette conception est discutable, d'abord parce que l'évolution de l'arachnoïdite spinale est variable selon chaque cas. Elle peut régresser, de même qu'elle peut s'aggraver rapidement du fait d'une atteinte sous-jacente de la moelle.

S'il est vraisemblable que la toxicité du produit provoque une irritation susceptible de favoriser l'évolution d'une arachnoïdite, il est certain qu'elle ne joue

qu'un rôle de « point d'appel ». Car lorsque la streptomycine a été employée (même par erreur) dans des méningites non tuberculeuses, l'arachnoïdite et les « blocages » n'ont pas été observés.

Par contre, dans toutes les autopsies pratiquées chez des malades morts de méningite tuberculeuse et traités par la streptomycine, l'examen histologique a montré que l'arachnoïdite était toujours caractérisée par des lésions anatomiques incontestablement tuberculeuses.

CONCLUSIONS

I. — Les méningites tuberculeuses, assez polymorphes dans leurs aspects cliniques, étaient jusqu'à ces dernières années d'un pronostic irrémédiablement fatal.

II. — La découverte de la streptomycine due à WAKSMAN, a apporté un immense progrès en permettant de stabiliser, de guérir certaines formes cliniques de tuberculose méningée.

III. — La technique du traitement est actuellement bien connue et réglée dans son application.

IV. — Malgré tout, il reste des exemples encore nombreux où la streptomycinothérapie ne permet pas de sauver la vie du malade.

V. — Ces échecs posent des problèmes cliniques et pathogéniques que nous avons résumés dans notre travail à propos de deux observations personnelles.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

AARSETH (S.). — La streptomycine chez l'homme. (*Nordisk Med.*, 31, n° 27, 1949 et n° 10, 1946.)

ABAZA (A.). — La streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. (*La Pratique Médicale*, Doin et Cie, Paris, 1947.)

ABRAHAM (E.-P.) and DUTHIE (E.-S.). — Effect of pH of the medium on activity of streptomycin. (*Lancet*, I, mars 1946.)

ALEXANDER and LEIDY. — Influence of streptomycin on type B. *hemophil. influenza*. (*Science*, n° 2.692, 1946.)

AMSLER (R.). — La place des antibiotiques dans les traitements de la tuberculose. (*Pages Méd.*, octobre 1951.)

ANGLESIO. — A propos de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (*Bruxelles Méd.*, 13 février 1939.)

APPELBAUM (E.) et HALKIN (C.). — Tuberc. meningitis and mil. tuberculosis anested with streptom. (*J.A.M.A.*, 135, n° 3, septembre 1947.)

BAGGENSTON, FELDMAN and HINSSHAW. — Streptomycin in milary tuberc. (*Amer. Rev. Tuberc.*, 55, janvier 1946.)

BÉRNARD (Etienne) et LOTTE (Mlle A.). — Etude clinique sur le traitement de la tuberculose par la streptomycine. (*Bulletin Union Intern. contre la Tuberc.*, 1, 9, 19-55, 1948.)

BERNARD (Etienne), KREISS, CHICHE. — Sur 100 cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine. (*Acad. Nat. Méd.*, séance du 11 janvier 1949.)

- BERTRAND. — Conduite du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. (*Sté Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 7 juin 1949.)
- CHADOURNE (P.). — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose. (*Revue de la Tuberc.*, 5^e série, n° 12, 1947.)
- CHAPTAL et BRUNEL. — Résultats de vingt-cinq mois de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. (*Sté Sc. Méd. Biol. Montpellier*, 6 juin 1949.)
- CHAUVET (M.), GOBAT (Y.) et SULTZER (H.). — Premiers résultats du traitement de la tuberculose par la streptomycine. (*Schweiz. Med. Wochens.*, n°s 37-38, 1947.)
- CLERC (J.). — (*Thèse de Paris*, 1949, n° 646.)
- COBBEY (O.) and GOETTS (E.). — Streptomycin in the treatment of miliary tuberculosis. (*Journ. of Ped.*, juillet 1947.)
- COURMONT (Paul). — Action chez les tuberculeux des médications antibiotiques. (*Revue de la Tuberculose*, 5^e série, n°s 3 et 4, 1946; — *Bull. Acad. de Médecine*, n°s 5 et 6, février 1947.)
- DEBRÉ (R.), THIERRY, BUSSARD et TROULLARD. — Streptomycin and tuberculosis meningitis in children. (*Preliminary Note British Medic. Journ.*, n° 4.535, 1947; — 1 vol. chez Masson éd., Paris, 1948.)
- DERMOTT (Mac). — Toxicity of streptomycin. (*Amer. Journ. of Med.*, mai 1947.)
- DECOURT, GUILLEMIN, etc. — Sur 73 cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine. (*Presse Médicale*, 1948, n° 56; — *Sté Méd. Hôp. Paris*, 4 janvier 1949.)
- DURIEN (M.-H.). — (*Le Scalpel*, Bruxelles, 18-22 juillet 1951.)
- FELDMANN. — Streptomycin in experimental tuberculosis. (*Amer. Rev. Tuberc.*, 52, octobre 1945.)
- FOUQUET (J.) et SHERRER (J.). — Etude des troubles psychiques au cours des méningites tuberculeuses traitées par la

streptomycine. (*Bull. et Mém. Sté Méd. Hôp. Paris*, n° 64, 1948.)

FOUQUET (J.), HELMANN et TEYNIER. — Méningites miliaires et pneumo-infections traitées par la streptomycine. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 nov. 1949.)

GERNEZ, RIEUX et BRETON. — Insuccès de la streptomycinothérapie dans un cas de primo-infection tuberculeuse sévère. (*Soc. Méd. du Nord*, 30 mai 1947.)

GENNÈS (DE) et MIMONE. — La streptomycine. (*Presse Méd.*, n° 18, mars 1943.)

GÖVAERTS et DURIM. — (*Revue Médicale de Liège*, p. 33, 1^{er} janv. 1949.)

GRABIA (A.). — L'application de la streptomycine en Belgique. (*Bull. Acad. Royale Méd. Belgique*, XII, n° 4, 1947.)

HINSHAW and HENELL. — The clinical administration of streptomycin. (*Med. Clin. Amer.*, 30, 855, 1944.)

HOBBY and ALEXANDER. — Laboratory technics for penicillin and streptomycin sensibility determination. (*Conférence*, 1947.)

JAMBON et BERTRAND. — (*Soc. des Sciences Méd. et Biol.*, Montpellier, 17 juin 1949.)

KRASCHIK (L.-L.). — Tuberculosis mening treated with streptomycin. (*J.A.M.A.*, n° 3, 1947.)

LE PAGE et CAMPBELL. — Préparation de la streptomycine. (*J. Biol. Chim.*, 163-171, janv. 1946.)

LEVADITI. — La streptomycine. (*Presse Méd.*, n° 48, 1946) et (*Bull. Acad. Méd.*, nos 31, 32, 33, oct. 1946.)

LIÈGE. — Traitement actuel des méningites aiguës de l'Enfance. (*Le Concours Méd.*, 17 juillet 1948.)

LOGAN and HERREL. — (*Proc. Staff. Mayo Clinic.*, 21, 393-400, oct. 1946.)

LOWIS (P.). — Le dépistage initial de la tuberculose chez l'enfant. (*Le Concours Méd.*, 18 oct. 1948.)

- MATTÉI, GASTAND, PAYAN. — (*Acad. Nat. de Médecine.*, séance du 19 juin 1951.)
- MAY, VOURET et FLEMMING. — (*British and Med. Journ.*, 627-630, mai 1947.)
- MEYER (B.). — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, Bull. n° 19, 1950, p. 830.)
- MOLITOR (H.). — The pharmacology of streptomycin and streptothricin. (*Am. New York Acad. Sc.*, n° 48, sept. 1946.)
- NAYRAC, LAINÉ, FONTAN. — Les voies d'introduction de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 sept. 1949.)
- NAYRAC, FONTAN, MOLLET, MICHAUX. — Premiers résultats du traitement de 30 cas de méningite tuberculeuse par la streptomycine. (*Presse Méd.*, 1948, 56, 311.)
- PARAF. — Miliare compliquée de méningite traitée par la streptomycine et le P.A.S. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 janv. 1949.)
- POITEL (M.-L.-A.). — L'utilisation thérapeutique de la streptomycine dans la tuberculose. (*Thèse*, Paris, n° 208, 1947.)
- POLTORAT. — Les tuberculoses miliaires de la choroïde. (*Thèse*, Paris, 1948.)
- RAMON (G.) et RICHOU (R.). — Propriétés de la streptomycine. (*C. R. Acad. Sciences*. Bull. n° 7, 429-434, 1948.)
- RIVOIRE et COLLEAN. — Le traitement des méningites tuberculeuses par la streptomycine. (*Presse Méd.*, 6 juillet 1949.)
- RUSSEL (J.) et MAC ARTHUR. — (*The Lancet*, 6594, 14 janv. 1950.)
- SALET (J.). — La streptomycine. (*Arch. Fr. de Pédiatrie*, n° 6.)
- SLANETZ (O.-A.). — Toxicity and influence of streptomycin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 63, 451, nov. 1946.)

WILLISTER et STREIT. — Un cas de méningite tuberculeuse allant bien après 5 mois. (*Praxis*, 36, 445, 1947.)

— La streptothérapie de la méningite tuberculeuse. (*Paris Méd.*, n° 36, 1947.)

YOUSMANS (O.-P.). — The effect of streptomycin in vitro. (*Quart. Bull. Northwest University Med. School*, 19, 207-209, 1945.)

YOUSMANS (O.-P.) and KARLSON. — Streptomycin sensibility of tuberculose bacilli. (*Amer. Rev. Tuberc.*, 55, juin 1947.)

ZINTEL, PLEPPIN and others. — Studies on streptomycin on man. (*Am. Journ. Med. Sc.*, 210, 421-430, oct. 1945.)

